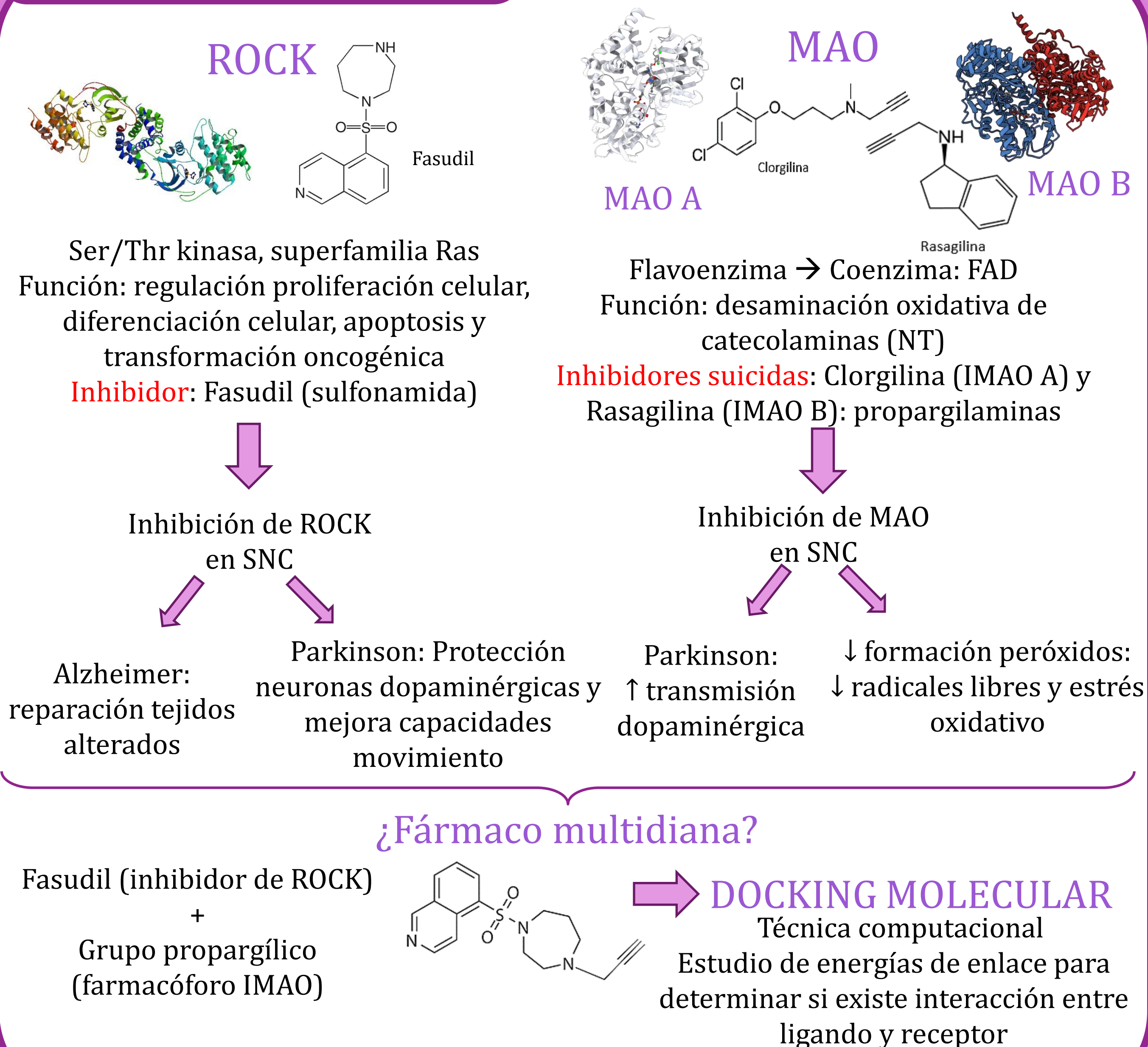


MODELADO MOLECULAR COMO HERRAMIENTA PARA EL DESCUBRIMIENTO DE NUEVOS FÁRMACOS QUE INTERACCIONAN CON PROTEÍNAS

CRISTINA FONT MATÉ

TRABAJO DE FIN DE GRADO. GRADO EN FARMACIA. UCM. JUNIO 2017

1. INTRODUCCIÓN



2. OBJETIVOS

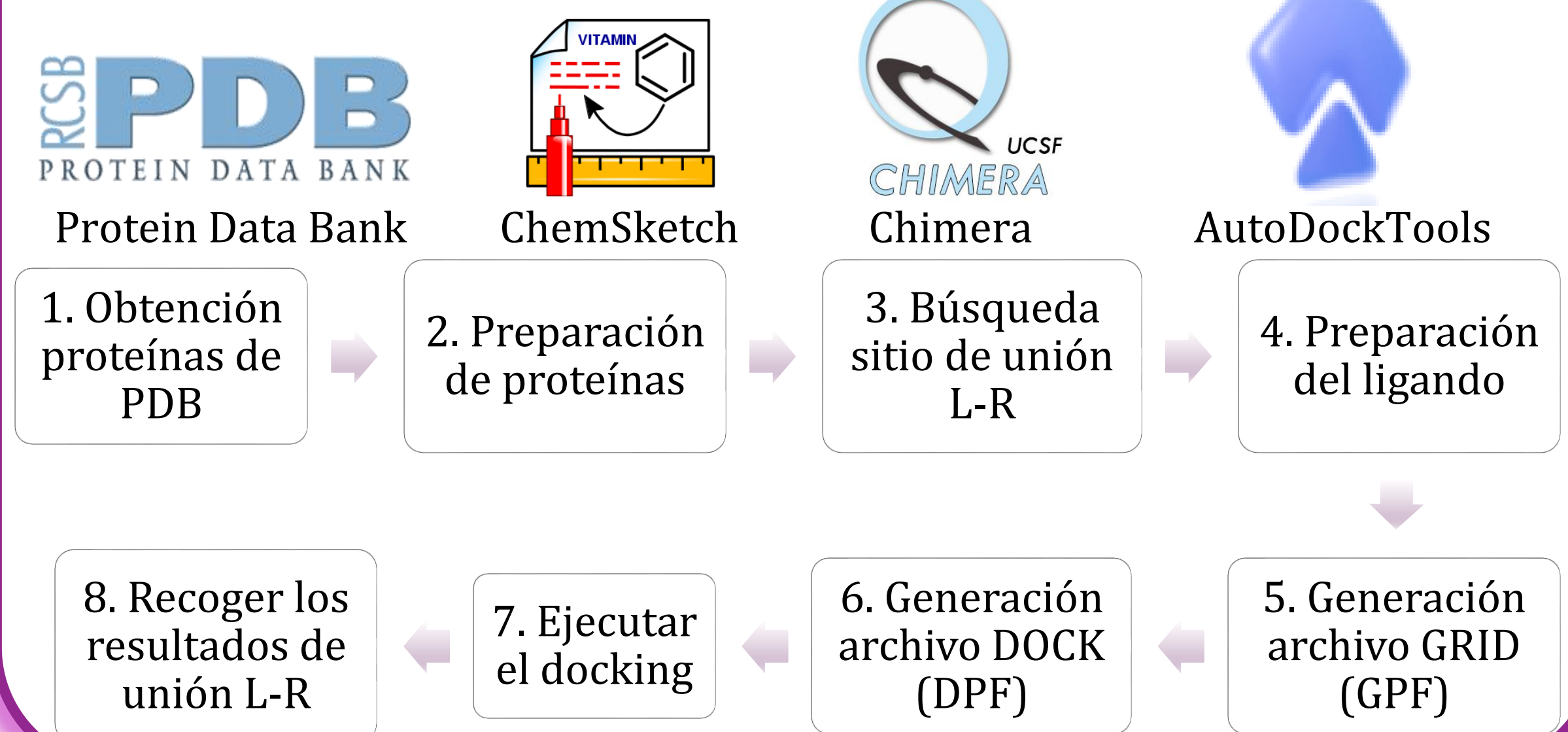
1. Realizar una revisión bibliográfica sobre el modelado molecular y el docking aplicado al desarrollo de fármacos inhibidores de ROCK.
2. Aplicar el docking a la molécula derivada del fasudil para determinar si presenta actividad como inhibidor de ROCK y de MAO, es decir, si se puede conseguir un fármaco multidiana.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

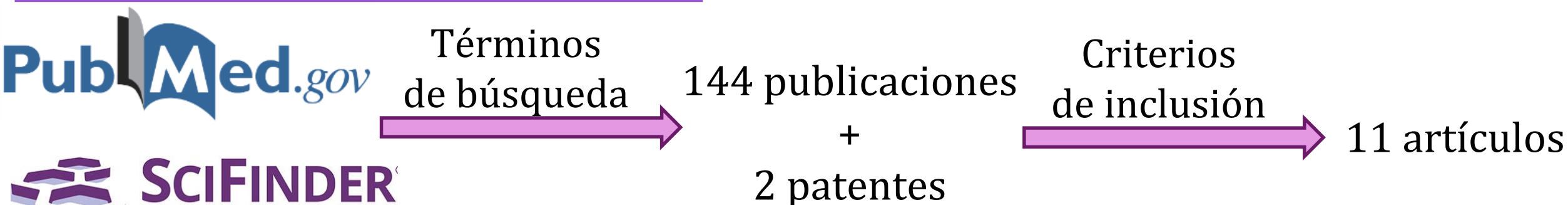
- Bases de datos:** PubMed.gov, SCIFINDER
- Términos de búsqueda:** "fasudil analogues", "fasudil" AND "docking", "fasudil" AND "molecular modeling", "rho-kinase" AND "docking"
- Criterios de inclusión:**
- Aplicación de técnicas computacionales para el desarrollo de inhibidores de ROCK o análogos del fasudil.
 - En inglés o en español.
 - Cualquier país.
 - Posteriores a 2012

DOCKING MOLECULAR



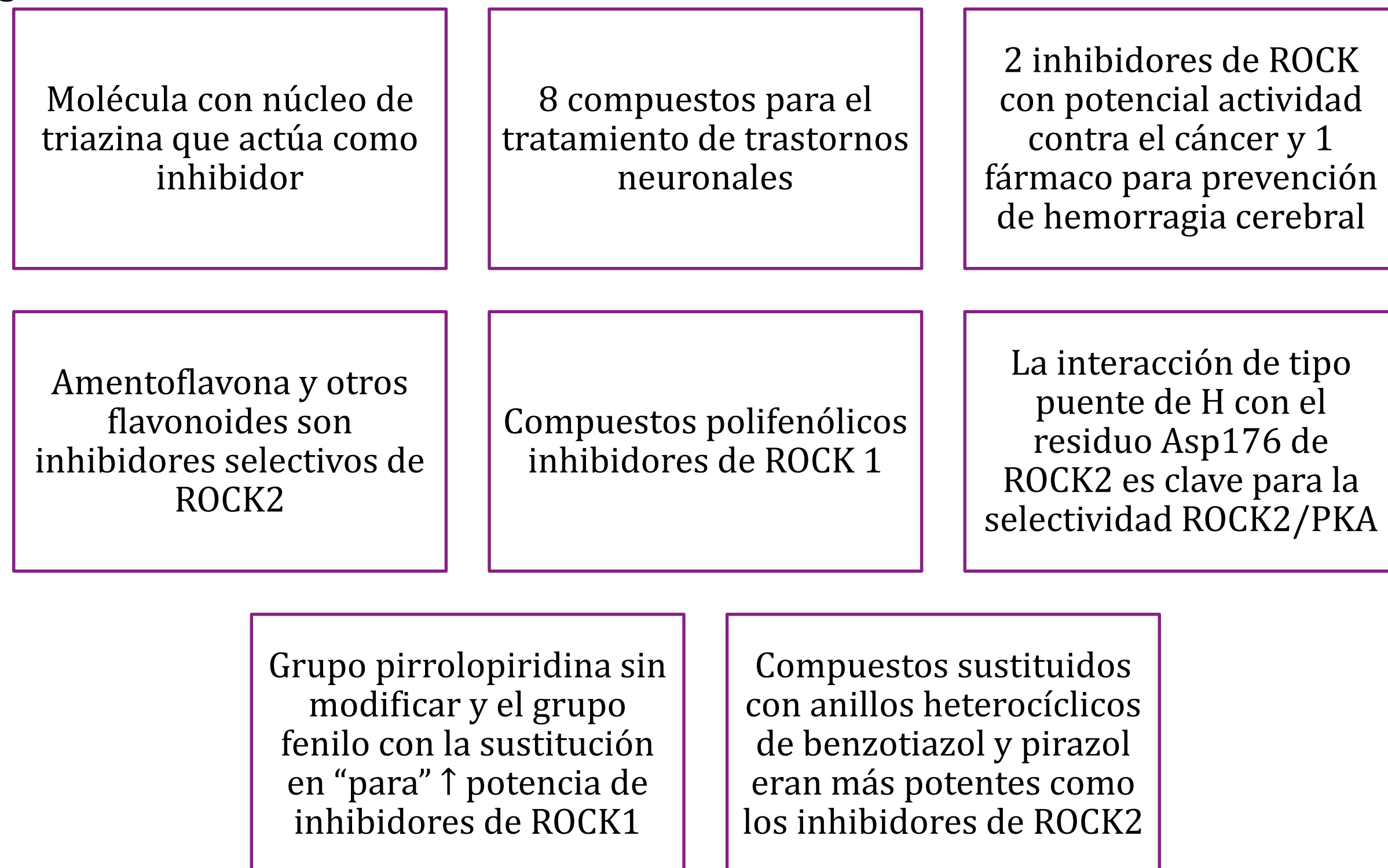
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA



Los 11 artículos incluidos en la revisión utilizan combinación de diferentes técnicas computacionales para el estudio de nuevos inhibidores de ROCK

Algunos de las conclusiones más relevantes extraídas de estos artículos son:

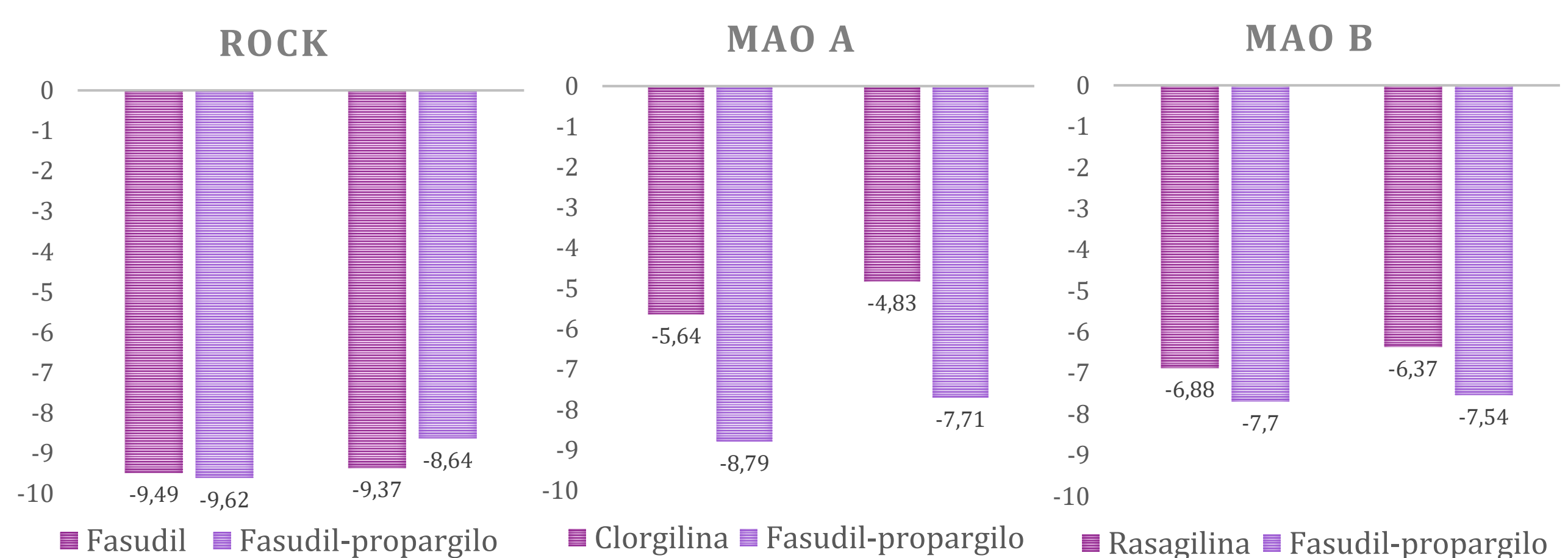


DOCKING MOLECULAR

- PDB**
- **ROCK:** PDB ID: 2ESM. "Crystal Structure of ROCK 1 bound to fasudil"
 - **MAO B:** PDB ID: 1S2Q. "Crystal structure of MAOB in complex with N-propargyl-1(R)-aminoindan (Rasagiline)"
 - **MAO A:** PDB ID: 2BXR. "Human monoamine oxidase A in complex with clorgiline, crystal form A"

- Criterios selección de proteínas**
- Origen humano
 - Estructura obtenida por cristalización en Rayos-X
 - Estructura cristalizada junto a su inhibidor
 - MAO A y MAO B: unidas a un inhibidor selectivo

ENERGÍAS ENLACE LIGANDO - RECEPTOR (kJ/mol)



En las 3 enzimas se observa que la fuerza de unión entre el Fasudil-propargilo y la enzima es mayor o muy similar a la del fármaco de referencia

5. CONCLUSIONES

1. El docking molecular permite obtener múltiples opciones para el desarrollo de nuevos inhibidores de ROCK

Nuevas indicaciones terapéuticas para diferentes enfermedades como patologías neurodegenerativas, cáncer, hipertensión, isquemia o patologías renales.

Actualmente se están llevando a cabo numerosos estudios sobre diferentes compuestos que podrían ser inhibidores selectivos tanto de ROCK 1 como de ROCK 2, lo que en un futuro supondrá un avance en patologías que cursen con una anormal activación de dichas enzimas.

2. El Fasudil-propargilo tiene capacidad para unirse a ROCK, MAO A y MAO B

Afinidad comparable o mejor que la del fármaco de referencia

Confirmar actividad biológica y seguridad

- Ensayos de inhibición *in vitro*
- Estudios de toxicidad
- Ensayos farmacocinéticos
- Estudios farmacodinámicos
- Ensayos clínicos
- ...

Avance terapéutico en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas

BIBLIOGRAFÍA

1. Abdelhafez, O., Amin, K., Ali, H., Abdalla, M. and Batran, R. (2013). Monoamine oxidase A and B inhibiting effect and molecular modeling of some synthesized coumarin derivatives. *Neurochemistry International*, 62(2), pp.198-209.
2. Chen, M., Liu, A., Ouyang, Y., Huang, Y., Chao, X. and Pi, R. (2013). Fasudil and its analogs: a new powerful weapon in the long war against central nervous system disorders?. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 22(4), pp.537-550.
3. Julian, L. and Olson, M. (2014). Rho-associated coiled-coil containing kinases (ROCK). *Small GTPases*, 5(2), p.e29846.
4. Qin, J., Lei, B., Xi, L., Liu, H. and Yao, X. (2010). Molecular modeling studies of Rho kinase inhibitors using molecular docking and 3D-QSAR analysis. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(7), pp.2768-2776.
5. Shen, M., Yu, H., Li, Y., Li, P., Pan, P., Zhou, S., Zhang, L., Li, S., Lee, S. and Hou, T. (2013). Discovery of Rho-kinase inhibitors by docking-based virtual screening. *Molecular BioSystems*, 9(6), p.1511.